

Aus dem biochemischen Laboratorium (Dr. Jadassohn) des
chemisch-technischen Institutes der E.T.H. (Prof. Dr. Fierz)

Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. W. Jadassohn

Weitere Untersuchungen zur percutanen Resorption lipoid- löslicher Substanzen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

EUGEN GISLER

von Altdorf (Uri)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. G. Miescher

ZÜRICH 1949

Graphische Werkstätte Eberhard Kalt-Zehnder, Zug

Aus dem biochemischen Laboratorium (Dr. Jadassohn) des
chemisch-technischen Institutes der E. T. H. (Prof. Dr. Fierz)

Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. W. Jadassohn

Weitere Untersuchungen zur percutanen Resorption lipoid- löslicher Substanzen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

EUGEN GISLER

von Altdorf (Uri)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. G. Miescher

ZÜRICH 1949

Graphische Werkstätte Eberhard Kalt-Zehnder, Zug



Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507215_0015

Weitere Untersuchungen zur percutanen Resorption lipoidlöslicher Substanzen

Es ist seit langem bekannt, daß fettlösliche Substanzen percutan resorbiert werden können. In unsern Laboratorien wurde diesem Problem in letzter Zeit viel Arbeit gewidmet, denn es sind hier noch eine größere Anzahl von Fragen zu beantworten, denen nicht nur theoretisches, sondern auch praktisches Interesse zukommt. In der Dermatologie spielt die Allgemeinbehandlung bei denjenigen Ärzten, die wirklich kritisch sind, nur eine untergeordnete Rolle. Das Hauptgewicht muß immer noch auf die Lokalthherapie gelegt werden. Bei der lokalen Behandlung der Dermatosen ist sehr oft die Empirie maßgebend. Die theoretischen Grundlagen unserer lokalen Behandlungsverfahren sind noch sehr bescheiden und sehr zweifelhaft; häufig handelt es sich mehr um Spekulationen.

Niemand wird bezweifeln, daß bei der medikamentösen Therapie die Frage nach der Resorption von chemischen Substanzen von größter Bedeutung ist.

Wie erwähnt, ist es schon lange bekannt, daß fettlösliche Substanzen percutan resorbiert werden können. In Arbeiten aus unsern Laboratorien wurde speziell darauf hingewiesen, daß es zweckmäßiger ist, »fettlösliche Substanzen in flüchtigen organischen Lösungsmitteln auf die Haut zu applizieren als in Salben und öl enthaltenden Lösungen, wenn eine möglichst weitgehende percutane Resorption erreicht werden soll«.

Wir sind auf Grund von Versuchen mit weiblichen Sexualhormonen und auf Grund von Jothionversuchen zu dieser Schlußfolgerung gelangt.

W. Jadassohn und E. Pfanner haben versucht, aus dieser Erkenntnis praktische Konsequenzen zu ziehen. Sie glauben, daß

zur lokalen Behandlung mit Sexualhormonen Lösungen zweckmäßiger sind als Salben. Oft wird man gut daran tun, das Hormon percutan in Lösung zu applizieren, statt Hormoninjektionen zu verabfolgen. Versuche, fettlösliche Lichtschutzmittel in organischen Lösungsmitteln auf die Haut zu bringen, haben sehr befriedigende Resultate gegeben. Es scheint dies viel vorteilhafter zu sein als die Verwendung von Lichtschutzsalben und ölen und als die Anwendung von wässrigen Lösungen, die Schutzstoffe gegen ultraviolette Strahlen enthalten.

In der Scabietherapie scheinen sich Präparate speziell zu bewähren, die auf Grund der oben erwähnten experimentellen Feststellungen nicht in Salben oder Ölen gelöst sind. Hier kommen Präparate, in denen die wirksamen Substanzen in organischen flüchtigen Lösungsmitteln gelöst sind, kaum in Betracht, weil sie an den Genitalien Brennen verursachen würden. Dagegen bewähren sich solche Präparate, die die wirksamen Substanzen in fettfreien Emulsionen enthalten. (Schwarz)

Es lag nahe, auf Grund der erwähnten experimentellen Feststellungen und den praktischen Erfahrungen Untersuchungen auf andern Gebieten anzustellen.

Besonders aussichtsreich erschien uns dies für die Penicillintherapie, denn bei diesem Medikament scheint eine lokale Applikation von großer Bedeutung. Hier wäre es auch besonders erwünscht, einen Applikationsmodus zu finden, bei dem man auf die Spritze verzichten könnte. Die im Handel befindlichen Penicillinpräparate, die percutan wirken sollen, sind in erster Linie Penicillinsalben, die wasserlösliche Penicillinsalze enthalten.

Wir glaubten zu Beginn unserer Versuche, daß sich Penicillin (die »freie Säure« im folgenden als »Penicillinsäure« bezeichnet), besser bewähren könnte als die Salze. Penicillinsäure ist zwar nicht einwandfrei in Öl löslich. Trotzdem konnte man daran denken, daß sie sich bei perkutaner Applikation verhalten würde wie eine einwandfrei öllösliche Substanz, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Wenn man eine wäßrige Penicillinnatriumlösung mit Phosphorsäure auf $P H_2$ ansäuert, so fällt die Penicillinsäure, da

sie in Wasser unlöslich ist, aus. Wird dem die ungelöste Penicillinsäure enthaltenden Wasser Olivenöl zugesetzt und geschüttelt, so geht die Penicillinsäure ins Öl, das sich trübt. (Persönliche Mitteilung von Herrn Isler, Dermatologische Klinik, Genf.)

2. Penicillinsäure ist in Äther gut löslich. Für die percutane Resorption hat nach Schwenkenbecher die bekannte Regel von Meyer-Overton Gültigkeit. Nach ihr ist die Permeabilität für gewisse Substanzen abhängig von ihrem Verteilungsquotienten Öl/Wasser. Nach Bärlund (s. Wilbrand) besteht zwischen dem Verteilungskoeffizienten Äther/Wasser und der Permeabilität fast durchgehende Symbasie.

Nach den bisherigen Ausführungen erschien es berechtigt, zu hoffen, daß Penicillinsäure in einem organischen flüchtigen Lösungsmittel auf die Haut gebracht, percutan resorbiert werden könnte. Wir haben daher folgende **Penicillinversuche** angestellt:

Wir stellten uns zum Einreiben Penicillinsäurelösungen her, indem wir wässrige Lösungen von Natrium-Penicillin mit Phosphorsäure versetzten bis ein Ph von 2 erreicht war; der entstehende Penicillinsäureniederschlag wurde mit Äther extrahiert. Wir haben in einigen Versuchen diese Lösung in Äther in die Haut eingerieben, in andern Versuchen haben wir den Äther im Vakuum abgedampft und die Penicillinsäure in Aceton gelöst.

Um nachzuweisen, ob Penicillinsäure resorbiert wurde oder nicht, haben wir Urinextrakte hergestellt und diese auf die Fähigkeit geprüft, Staphylokokkenwachstum zu verhindern. Um die Brauchbarkeit unserer Methode zu untersuchen, mußten zuerst Vorversuche angestellt werden.

Als ersten Vorversuch haben wir eine Urinportion einer Patientin extrahiert, die $2 \times 20\,000$ Einheiten Penicillinnatrium intramuskulär im Abstand von zwei Stunden erhalten hatte. Der zur Untersuchung verwendete Urin war 10 Minuten nach der zweiten Injektion gelöst worden. Der Urin wurde mit 10 ccm Amylacetat extrahiert, nachdem er vorher mit Phosphorsäure auf Ph_2 gebracht worden war. Mit dem zur Extraktion verwendeten Amylacetat wurden Filtrierpapierscheibchen (siehe Vin-

cent Fäßler und Metaxa) imprägniert. Diese Filtrierpapierscheibchen wurden auf frisch mit Staphylokokken beimpfte Agarplatten gebracht. Nach 24 Stunden waren um die Scheibchen Ringe entstanden, auf denen kein Staphylokokkenwachstum zu sehen war, während um Filtrierpapierscheibchen, die mit frischem Amylacetat imprägniert worden waren, sich keine Ringe zeigten. Amylacetat, mit dem wir Urine von Patienten extrahierten, die kein Penicillin erhalten hatten, erwies sich auf Staphylokokken vollkommen wirkungslos.

Nach Anstellung dieser notwendigen Vorversuche haben wir bei mehreren Personen Penicillinsäurelösungen eingerieben. Wir untersuchten vier Personen, bei denen insgesamt neun Versuche durchgeführt wurden. Die Versuchsanordnung wurde in verschiedenen Richtungen variiert. Es wurden verschiedene Dosen in verschiedenen Zeitabständen eingerieben. Die einzelnen Urinportionen wurden mit Amylacetat extrahiert; in andern Versuchen wurde der gesamte während eines Tages gelöste Urin mit Äther extrahiert. Es hat keinen Wert, hier auf Détails einzugehen, denn trotz aller Modifikationen gelang es uns nicht, in einwandfreier Weise festzustellen, daß nach Applikation von Penicillinsäurelösungen auf die Haut Penicillin tatsächlich resorbiert wird.

Es stellte sich die Frage, worauf dieser Mißerfolg zurückzuführen sei. Es gibt eine ganze Anzahl von Möglichkeiten, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Wir wollen nur eine herausgreifen, weil sie uns zu weiteren Untersuchungen, über die im folgenden berichtet werden soll, veranlaßt hat.

Nach Overton »ist das Zellprotoplasma in einen Fettmantel eingehüllt, der jene Stoffe aufnimmt, die fettlöslich sind«. Die Geschwindigkeit, mit der Stoffe in die Membran eindringen können, ist von dem Lösungsverhältnis derselben in Lipoid und Wasser abhängig und steigt je mehr sich diese Beziehung zu Gunsten der Lipoidlöslichkeit verschiebt. Doch darf nach allgemeinen Grundsätzen für die Resorption die Löslichkeit in Wasser nicht auf Null herabsinken, weil die Wasserlöslichkeit eine Voraussetzung für diesen Vorgang bildet.« (nach Königstein)

Wir müssen gestehen, daß uns der letzte Teil dieses Satzes nicht ganz klar ist. Es wäre sehr merkwürdig, daß bei Abnehmen der Wasserlöslichkeit und bei konstanter Fettlöslichkeit die Resorption immer besser wird, um dann ganz plötzlich, wenn die Wasserlöslichkeit Null wird, ebenfalls auf Null abzusinken.

Sei dem nun aber wie ihm wolle, wir mußten daran denken, ob wir die percutane Resorption der Penicillinsäure vielleicht deswegen nicht nachweisen konnten, weil ihre Wasserlöslichkeit praktisch gleich null ist. Um zu untersuchen, ob diese Hypothese stimmt, waren wir gezwungen, uns zum Vergleich nach einer Substanz umzusehen, die in Fett gut löslich und in Wasser praktisch unlöslich ist und die sich, falls sie percutan resorbiert wird, im Urin leicht nachweisen läßt. Wir haben deswegen Versuche mit

Isoamyljodid

durchgeführt. Isoamyljodid ist in Fett sehr gut löslich, in Wasser sozusagen unlöslich. Wird es resorbiert, so wird das Jod wohl aus der aliphatischen Verbindung abgespalten und muß dann leicht nachweisbar sein. (s. u.)

Von besonderem Interesse erschienen uns die Versuche mit Isoamyljodid im Vergleich zu den in unsern Laboratorien durchgeführten Jothionversuchen. (Jadassohn, Pfanner und Stadlin)

Wir applizierten das Isoamyljodid, in Aceton gelöst, auf die Haut, und zwar verwendeten wir eine 6,7%ige, d. h. eine einer 10% Jothionlösung entsprechende Lösung. Davon wurde 1 ccm eingerieben, genau wie in den Jothionversuchen. Wir untersuchten bei mehreren Versuchspersonen eine größere Anzahl der nach der Einreibung gelösten Urinportionen. Was die Methode der Urinuntersuchung auf Jod anbetrifft, so verweisen wir hier auf die Arbeit von Stadlin.

Während bei parallel durchgeführten Jothionversuchen in jeder Urinportion reichlich Jod nachgewiesen werden konnte, fielen alle Versuche mit Isoamyljodid vollkommen negativ aus.

Wir haben also zwei aliphatische Jodverbindungen auf ihre percutane Resorbierbarkeit geprüft. Beide Substanzen sind leicht

fettlöslich, dagegen ist die eine, das Jothion, relativ gut wasserlöslich, während die andere, das Isoamyljodid, praktisch nicht wasserlöslich ist. Isoamyljodid wird augenscheinlich percutan schlecht*, Jothion dagegen sehr leicht resorbiert.

Bevor wir aus diesen Befunden Schlüsse ziehen wollten, erschien es uns notwendig, diese Feststellungen noch an andern Substanzen zu überprüfen. Besonders geeignet erschienen uns hiezu

ortho-, meta- und para-Brombenzoesäure.

Wir haben hier drei Verbindungen, deren Bruttoformeln gleich sind. Alle drei Substanzen sind in Fett und organischen Lösungsmitteln löslich. Ihre Löslichkeit wurde bei Zimmertemperatur in Benzol bestimmt, während wir die Zahlen für die Wasserlöslichkeit dem »Handbook of Chemistry and Physics« entnahmen.

Löslichkeit der o-, m-, p-Brombenzoesäure bei Zimmertemperatur.

o-Brombenzoesäure

Löslichkeit in Benzol	1,7	gr in 100 ccm
Löslichkeit in Wasser	0,18	gr in 100 ccm

m-Brombenzoesäure

Löslichkeit in Benzol	1,54	gr in 100 ccm
Löslichkeit in Wasser	0,04	gr in 100 ccm

p-Brombenzoesäure

Löslichkeit in Benzol	0,25	gr in 100 ccm
Löslichkeit in Wasser	0,0056	gr in 100 ccm

Es wurden 6,8%ige Lösungen in Aceton verwendet (aequimolekular einer 10%igen Jothionlösung.) Wir haben je 1 ccm

* Es kann wohl nach diesen Versuchen nicht behauptet werden, daß Isoamyljodid gar nicht resorbiert wird, da eine kleine Menge Jod im Organismus gespeichert werden kann und deswegen nicht im Urin erscheint.

der Lösungen auf den Oberschenkel aufgetropft und mit dem Finger eingerieben, was ungefähr in einer Minute beendet ist. Die p-Brombenzoesäure mußte wegen der geringeren Löslichkeit in der dreifachen Menge Aceton gelöst werden. Aus diesem Grunde brauchten wir 3 ccm dieser Lösung, statt 1 ccm wie bei den vorhergehenden Lösungen.

Zur quantitativen Bestimmung des Broms im Urin brauchten wir eine Bestimmungsmethode, bei der kleine Mengen Brom neben großen Mengen Chlor bestimmt werden können. Da keine der in der Literatur beschriebenen Methoden gute Resultate lieferte, suchten wir nach einer neuen Bestimmungsart. Es zeigte sich, daß die gleichen Schwierigkeiten für die Bestimmung von Brom in Trinkwassern bestanden. Wir änderten deshalb eine für diesen Zweck von Gübeli* ausgearbeitete Bestimmungsmethode für unsern Fall wie in folgendem beschrieben entsprechend ab.

Die mit dieser Methode gefundenen Resultate haben unsern Anforderungen vollständig genügt.

Bestimmung des Broms im Urin

Es wurden 100 ccm des zu untersuchenden Urins in einem Nickeltiegel bis zur Trockne eingedampft. Nach Zugabe von 10 gr pillenförmigem Kaliumhydroxyds wurde der schwarze Rückstand auf kleiner Flamme erhitzt, bis die Schmelze klar war. Darauf wurde der Tiegel mit der Schmelze in ein Becherglas mit destilliertem Wasser gegeben und solange erhitzt, bis alles gelöst war. Nachdem man den Tiegel herausgenommen hatte, wurde er mehrmals mit Wasser abgespritzt um alle daran haftenden Lösungsreste zu entfernen. Die zurückbleibende Lösung wurde anschließend mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert und in einen 100 ccm Claisenkolben gebracht, der mit einem Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehen war. Sein seitliches Ansatzrohr war so abgebogen und ausgezogen, daß es

* Nach einem Referat in der Zürcher Chemischen Gesellschaft »Über die Geysire von Tarasp« von Dr. Gübeli.

direkt in eine mit 10%iger Kaliumjodidlösung und etwas Schwefelsäure beschickte Vorlage mündete. In den Tropftrichter füllte man eine konzentrierte wässrige Lösung von 5 gr Chromsäure. Daraufhin wurde ein Stickstoffstrom durch die Apparatur geleitet und die Strömungsgeschwindigkeit so reguliert, daß ca. eine Blase pro Sekunde in der Vorlage aufstieg. Es ist notwendig, diese Vorlage mit Eis zu kühlen und vor Licht zu schützen, damit sich kein Jod aus der Kaliumjodidlösung ausscheidet. Nach dieser Vorbereitung läßt man die Chromsäurelösung in den Claisenkolben fließen und erhitzt denselben während $2\frac{1}{2}$ Stunden auf 70 Grad. Durch die Oxydation mit Chromsäure wird das Brom in Freiheit gesetzt und durch den Stickstoffstrom in die Vorlage gespült. Es ist darauf zu achten, daß die Badtemperatur nicht höher steigt als 70 Grad, da sonst auch Chlor abgeschieden wird. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden ist die Bestimmung zu Ende und man kann das durch das Brom ausgeschiedene Jod direkt mit $\frac{1}{10}$ n Natriumthiosulfatlösung mit Stärke als Indikator titrieren. Testbestimmungen mit bekannten Brommengen haben richtige Resultate ergeben. (Fehlergrenze $\pm 0,2\%$) Die Resultate unserer Versuche ergeben sich aus den beiliegenden Tabellen und Kurven.

Es ist daraus ersichtlich, daß o-Brombenzoesäure augenscheinlich viel besser resorbiert wird als m- und p-Brombenzoesäure.

Der Unterschied der Fettlöslichkeit zwischen o- und m-Brombenzoesäure ist sicher sehr gering, da sich die Benzollöslichkeit der beiden Präparate sehr wenig unterscheidet (siehe Seite 10) und Benzollöslichkeit und Fettlöslichkeit ja weitgehend parallel gehen. Die verschiedene Fettlöslichkeit der beiden Präparate darf man sicher nicht für die so verschiedene percutane Resorption verantwortlich machen. Da wir statt der Fettlöslichkeit die Benzollöslichkeit einsetzen, was erlaubt ist (siehe oben), so kommen wir für unsere drei Substanzen zu folgenden Meyer-Overton'schen Quotienten:

o-Brombenzoesäure	$\frac{1,7}{0,18}$	$\frac{\text{Benzollöslichkeit}}{\text{Wasserlöslichkeit}} = 9,44$
m-Brombenzoesäure	$\frac{1,54}{0,04}$	$\frac{\text{Benzollöslichkeit}}{\text{Wasserlöslichkeit}} = 38,5$
p-Brombenzoesäure	$\frac{0,25}{0,0056}$	$\frac{\text{Benzollöslichkeit}}{\text{Wasserlöslichkeit}} = 44,6$

Berücksichtigt man die Regel von Meyer-Overton, so müßte nach der Einreibung von m- und p-Brombenzoesäure viel mehr Brom im Urin nachweisbar sein als nach der Einreibung von o-Brombenzoesäure. Das Umgekehrte ist der Fall. Hier versagt also die Meyer-Overton'sche Regel vollkommen.

Wenn wir nun auf unsere Jothion- und Isoamyljodidversuche zurückkommen, so ergibt sich eine wie uns scheint wichtige Übereinstimmung. Gut percutan resorbiert werden Jothion und o-Brombenzoesäure, schlecht resorbiert Isoamyljodid und m- und p-Brombenzoesäure. Die beiden gut resorbierbaren Substanzen zeichnen sich dadurch aus, daß sie gut fettlöslich sind. Isoamyljodid und m-Brombenzoesäure (von der schlecht fettlöslichen p-Brombenzoesäure sehen wir hier ab) sind auch gut fettlöslich aber viel weniger wasserlöslich. Es scheint uns wahrscheinlich, daß sie deswegen schlecht resorbiert werden.

Gegen diese Ausführungen könnte man einen Einwand erheben. Ist man berechtigt aus der Tatsache, daß nach der Einreibung von Isoamyljodid kein Jod im Urin ausgeschieden wird, anzunehmen, daß kein Isoamyljodid percutan resorbiert wurde? Ist man berechtigt aus der Tatsache, daß nach Einreibung von m-Brombenzoesäure nur wenig Brom im Urin ausgeschieden wird, anzunehmen, daß nur wenig von dieser Substanz percutan resorbiert wurde? Wir glauben, daß man hierzu berechtigt ist. Im Isoamyljodid ist das Jod aliphatisch gebunden und wird sicher im Organismus sehr leicht abgespalten. Das geht u. a. daraus hervor, daß, wenn Jodoform auf Wunden gebracht wird, Jod im Urin als Jodid ausgeschieden wird (siehe Hager). Falls Isoamyljodid percutan in größeren Mengen resorbiert würde,

so wäre sicher Jod im Urin nachweisbar. Würde m-Brombenzoesäure ebenso gut resorbiert wie o-Brombenzoesäure und nur im Urin viel schlechter ausgeschieden, so wäre die Ausscheidung nicht schon nach 12 Stunden beendet. Wir wollen mit unseren Schlußfolgerungen bis zur Beibringung von neuem experimentellem Material sehr vorsichtig sein, glauben aber nach unsern Versuchen folgende Arbeitshypothese aufstellen zu können: Fettlösliche Substanzen werden percutan unter Umständen gut resorbiert.

Im allgemeinen ist eine Substanz umso besser fettlöslich je weniger wasserlöslich sie ist. Daher trifft häufig die Meyer-Overton'sche Regel zu. Die Wasserlöslichkeit darf aber, wie schon betont wurde, nicht null werden, sondern sie muß recht erheblich sein, sonst findet keine percutane Resorption statt. Es gibt nun Substanzen, die bei guter Fettlöslichkeit relativ gut wasserlöslich sind. Das sind die Substanzen, die gut percutan resorbiert werden. Nach solchen muß man augenscheinlich suchen, wenn man percutane Therapie treiben will.

Amerikanische Autoren scheinen zu analogen Resultaten gekommen zu sein, denn Schwarz und Peck schreiben in einer soeben erschienen Monographie: »Apparently a certain degree of solubility in water together with high solubility in lipoids is optimum for absorption through the skin.«

Die Versuche, auf die sich die Autoren stützen, sind mir noch nicht bekannt.

Zusammenfassung:

Nach den vorliegenden experimentellen Untersuchungen erscheint es uns wahrscheinlich, daß diejenigen Substanzen gut percutan resorbiert werden, die bei guter Fettlöslichkeit relativ gut wasserlöslich sind.

Versuche mit o-Br-Benzoesäure

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Brom in den einzelnen Portionen	% der aufge- tragenen Menge	Gesamt-Br-Aus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	190	1,46	2,71	2,71
4	160	0,46	0,85	3,56
6	127	0,83	1,54	5,10
8	165	0,41	0,76	5,86
10	150	0,36	0,66	6,52
12	215	0,70	1,31	7,83
14	65	1,40	2,60	10,43
16	85	0,05	0,10	10,53
24	227	0,18	0,23	10,86
30	310	0,40	0,75	11,61
36	233	0,07	0,13	11,74

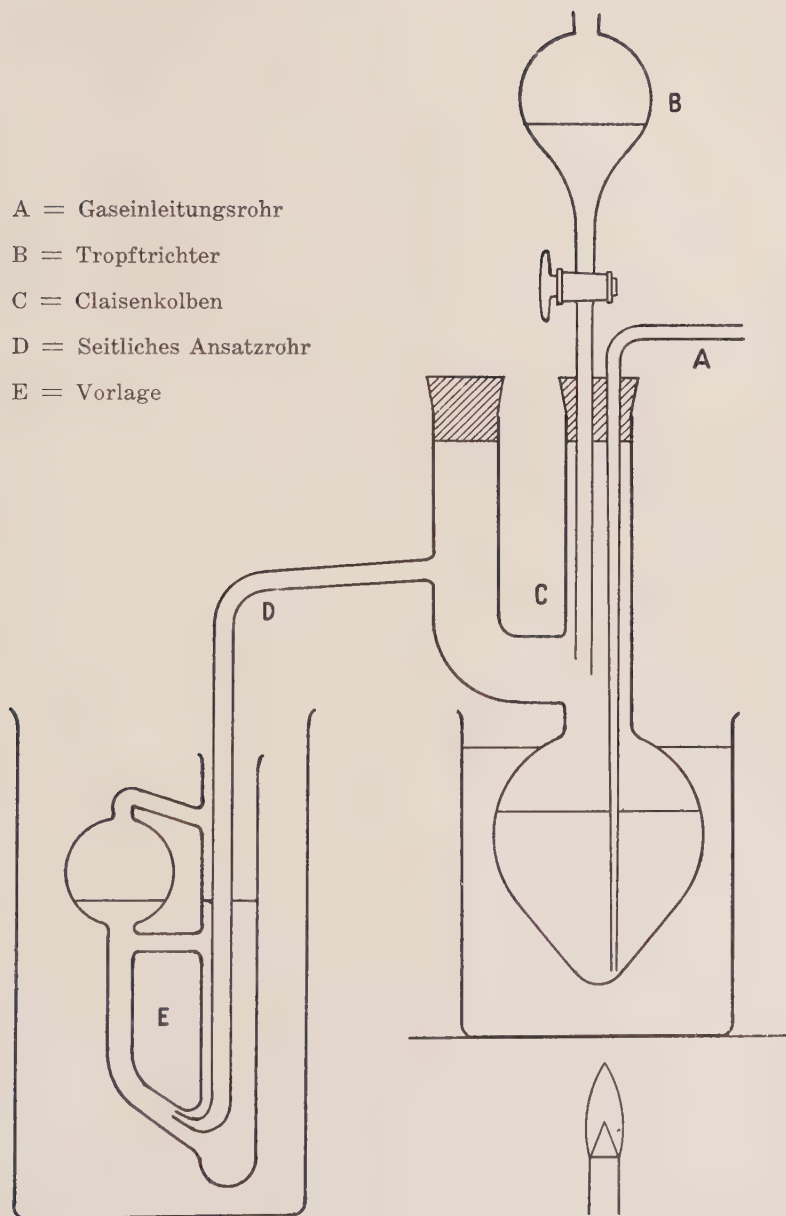
Versuche mit m-Br-Benzoesäure

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Brom in den einzelnen Portionen	% der aufge- tragenen Menge	Gesamt-Br-Aus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	162	0,17	0,31	0,31
4	128	0,34	0,64	0,95
6	127	0,09	0,17	1,12
8	105	0,07	0,13	1,25
10	122	0,03	0,05	1,30
12	130	0,22	0,40	1,70
14	170	0,00	0,00	1,70
16	74	0,00	0,00	1,70
24	200	0,00	0,00	1,70

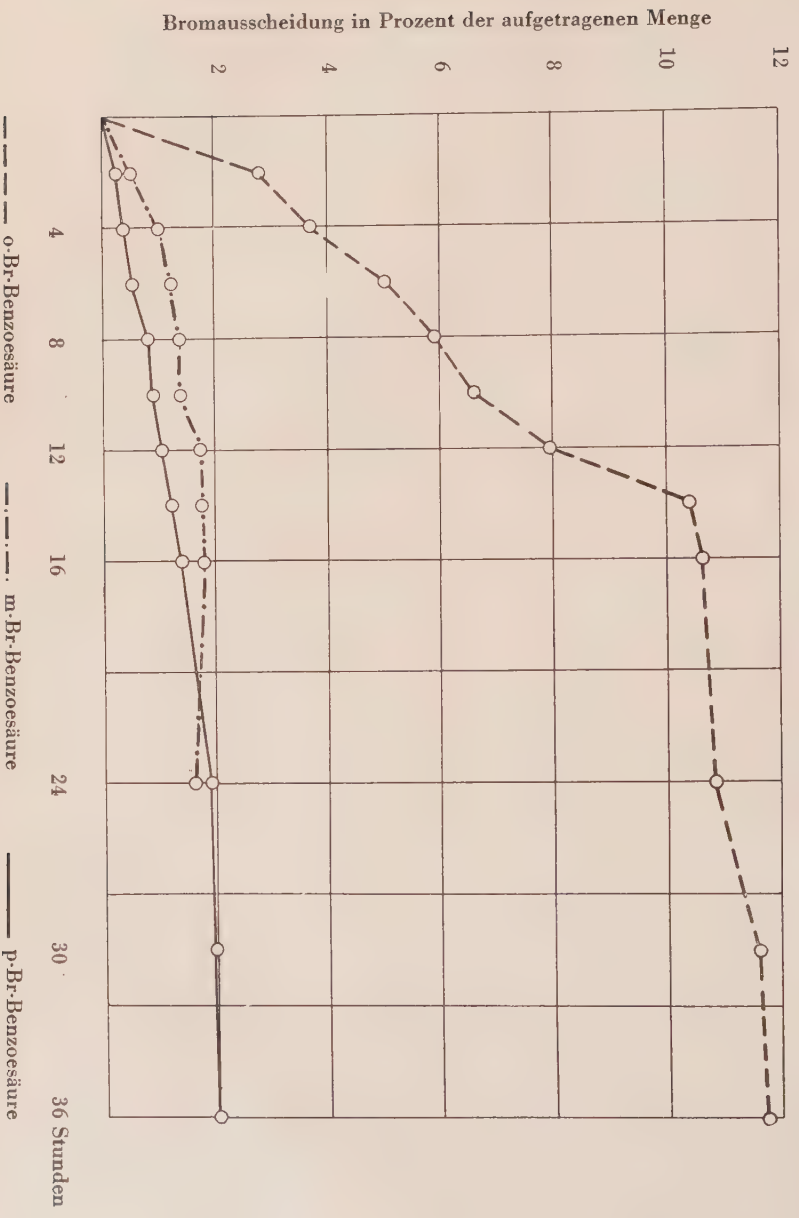
Versuche mit p-Br-Benzoesäure

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Brom in den einzelnen Portionen	% der aufge- tragenen Menge	Gesamt-Br-Aus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	89	0,09	0,17	0,17
4	104	0,12	0,22	0,39
6	97	0,06	0,11	0,50
8	127	0,14	0,27	0,77
10	125	0,07	0,17	0,94
12	200	0,10	0,14	1,08
14	95	0,09	0,18	1,26
24	330	0,31	0,58	1,84
30	235	0,11	0,22	2,06
36	195	0,06	0,11	2,17

- A = Gaseinleitungsrohr
 B = Tropftrichter
 C = Claisenkolben
 D = Seitliches Ansatzrohr
 E = Vorlage



Bromausscheidung nach percutaner Applikation



Literaturverzeichnis

Hager, »Pharmazeutische Praxis« (I, 1925, Verlag Springer).

Jadassohn W., H. E. Fierz und E. Pfanner, »Zur percutanen Therapie mit weiblichen Sexualhormonen.« (Schweiz. Med. Wochenschrift, 73.Jg., 1943 Nr. 43, S. 1301).

Jadassohn W. und E. Pfanner, »Zur percutanen Resorption fettlöslicher Substanzen.« (Dermatologica 91, No. 1 (1945).

Süßmann, zit. nach Perutz A., »Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten.« 5, S. 139 (1930).

Schwarz P., Oblt., Basel, »Zur Scabies-Behandlung.« (Schweiz Med. Wochenschrift, 76. Jg., Nr. 20, S. 444).

Stadlin Walter, »Zur percutanen Resorption lipoidlöslicher Substanzen aus organischen Lösungsmitteln.« (Helvetica Chimica Acta, 28, S. 415, 1945).

Curriculum vitae

Geboren: 26. 9. 1920

Maturität: Sommer 1939 am Gymnasium der Kantonsschule Zug

1. Propädeutikum: 1941 in Freiburg

2. Propädeutikum (für Ärzte): 1942 in Freiburg

Staatsexamen für Zahnärzte: 1945 in Zürich

Zum Schluß möchte ich nicht vergessen allen denjenigen meinen besten Dank auszusprechen, deren Mithilfe ich bei meinen Untersuchungen in Anspruch nehmen mußte.

Vor allem möchte ich Herrn P. D. Dr. med. W. Jadassohn freundlich für seine Unterstützung danken, die er meiner Arbeit angedeihen ließ.

